

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

Requested Patent No.:

DE4444445A1

Title:

PROD. OF POLYMER-BASED SUBSTRATES COMPATIBLE WITH TISSUE AND CELLS ;

Abstracted Patent: DE4444445 ;

Publication Date: 1996-06-20 ;

Inventor(s):

BAUMANN HANNO PROF DR (DE); ERDTMANN MARTIN DIPL CHEM (DE);
HELD MICHAEL (DE); KELLER RUPRECHT (DE); JAHNKE KLAUS PROF DR
(DE) ;

Applicant(s):

BAUMANN HANNO PROF DR (DE); ERDTMANN MARTIN DIPL CHEM (DE);
HELD MICHAEL (DE); JAHNKE KLAUS PROF DR (DE); KELLER RUPRECHT
PRIV DOZ DR DR (DE) ;

Application Number: DE1994444445 19941214 ;

Priority Number(s): DE1994444445 19941214 ;

IPC Classification: A61L27/00 ; A61F2/00 ;

Equivalents:

ABSTRACT:

In the prodn. of polymer-based substrates compatible with tissue and cell for use as hard or soft tissue implant in medicine, the substrate surface is modified with hydrophilic biopolymers, their derivs. and/or hydrophilic synthetic polymers. Also claimed are the modified substrates per se.



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 44 44 445 A 1

⑤ Int. Cl.⁸:
A 61 L 27/00
A 61 F 2/00

⑲ Aktenzeichen: P 44 44 445.1
⑳ Anmeldetag: 14. 12. 94
㉑ Offenlegungstag: 20. 6. 98

DE 44 44 445 A 1

⑦ Anmelder:

Keller, Ruprecht, Priv.-Doz. Dr.Dr., 50678 Köln, DE;
Baumann, Hanno, Prof. Dr., 52076 Aachen, DE;
Erdtmann, Martin, Dipl.-Chem., 52428 Jülich, DE;
Jahnke, Klaus, Prof. Dr., 45134 Essen, DE; Held,
Michael, 45149 Essen, DE

⑦A Vertreter:

Müller-Gerbes, M., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 53225 Bonn

⑦Z Erfinder:

gleich Anmelder

⑥ Entgegenhaltungen:

DE-PS	35 29 758 A1
DE	35 28 320 A1
DE	34 34 042 A1
GB	22 66 239 A
EP	05 44 259 A1
EP	04 15 845 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑥A Verfahren zur Herstellung gewebeverträglicher Substrate und gewebeverträgliches Substrat

⑤7 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von gewebe- und zellverträglichen Substraten durch Verankerung von hydrophilen Polymeren auf synthetischen und/oder biopolymeren Substraten mittels chemischer Verankerung, die als Weich- und/oder Hartgewebe-Implantate in der Medizin eingesetzt werden.

DE 44 44 445 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von gewebe- und zellverträglichen Substraten zur Verwendung als Hartgewebeimplantat oder Weichgewebeimplantat in der Medizin auf Basis von Polymeren Substraten.

Solche Implantate dienen zur Deckung knöcherner Defekte, zur plastischen Versorgung knöcherner Deformitäten und Defekte, zur Versorgung traumatischer oder degenerativer Defekte, zum Ersatz knorpeliger Strukturen, zum Einsatz am Bewegungs- und Halteapparat des menschlichen Körpers, in der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie, als Gesichts- und Schädelimplantat, Brustimplantat, Hoden- oder Penisprothese u. a. Als polymere Substrate — Basismaterial — können alle bekannten synthetischen Polymere, Biopolymere, Copolymere, Polymerlegierungen, Blends, Verbundstrukturen und ihre reaktiven Derivate eingesetzt werden.

Es ist bekannt, daß unphysiologische Polymere ohne zusätzliche Hilfsmaßnahmen bei Implantation eine mehr oder weniger starke Fremdkörperreaktion erzeugen, die letztlich zur Abstoßung des Implantates führt. Oberflächengeometrie des Implantates, seine mechanischen Eigenschaften, das Implantatlager und die darauf wirkenden Kräfte haben erheblichen Einfluß auf den Ablauf dieser Reaktion. Implantate mit glatter Oberfläche erzeugen in der Regel eine geringere Fremdkörperreaktion, als solche mit rauher Oberfläche, wobei Mikroporositäten bis 1 µm noch gut vertragen werden; harte Implantate führen im Weichgewebe zu einer stärkeren Reaktion, als weiche Implantate; ebenso wird die Implantation mit ausreichender Weichteildeckung besser vertragen, als die direkte Deckung des Implantates mit Haut. Wenn geeignete Polymere, wie z. B. Polyethylene, Silikone, fluorierte Polyethylene oder Polyurethane ausgewählt werden, nimmt die Fremdkörperreaktion in dieser Reihenfolge ab.

Es wurde darüberhinaus versucht, die Oberflächen der Polymere durch chemische oder physikalische Verfahren (z. B. corona discharge) zu modifizieren und dadurch bestimmte funktionelle Gruppen an der Oberfläche zu konzentrieren. Dabei zeigen sich für bestimmte Oberflächenmodifikationen (z. B. OH-Gruppen) in Zellkulturen bessere Ergebnisse, als für die unmodifizierten Kunststoffe. Durch Beschichtung mit Eiweißen, wie z. B. Kollagen, wurde ebenfalls versucht die Fremdkörperreaktion abzuschwächen. Die Ergebnisse dieser Versuche sind allerdings uneinheitlich. Allen diesen Werkstoffen und Modifikationen ist gemein, daß sie weder das völlige Verschwinden der Fremdkörperreaktion bewirken, noch den Abbau der Implantatmaterialien auf Dauer verhindern können. Die geringste Fremdkörperreaktion erzielt man bei der Implantation von Hydrogelen aus synthetischen Polymeren, die aber aufgrund ihrer mechanischen Eigenschaften nicht für formtragende Teile verwendet werden können.

Für den Ersatz formgebender Körperstrukturen, wie z. B. Knorpel bemüht man sich außerdem um eine Neubildung aus kultivierten Knorpelzellen. Diese werden entweder direkt auf dem Boden der Gewebekulturgefäße gehalten, oder auf einer resorbierbaren Matrix aus Polylactid/Polyglycol-Kunststoff gezogen. Dort produzieren die Zellen eine dem natürlichen Knorpel vergleichbare extrazelluläre Matrix. Die Dauerhaltbarkeit unter Belastung nach Implantation solcher Kulturen ist bisher jedoch nicht befriedigend. Die Selektion einer proliferierenden Fraktion aus Knorpelzellen stellt we-

gen des damit einhergehenden autonomen Verhaltens ein nicht zu unterschätzendes Sarkomrisiko für den Patienten dar.

Wie aus der Deutschen Offenlegungsschrift DE 33 29 733 A1 hervorgeht, vermindert eine Beschichtung von Silikon mit Heparin die Kapselbildung nach Implantation. Völlig verhindert wurde die unerwünschte Fremdkörperreaktion jedoch nicht.

Keines der bisher produzierten Materialien erreicht also eine Gewebeverträglichkeit ohne zelluläre Abwehrreaktion, ohne Kapselbildung und ohne Abbau, wie sie von in geeigneter Weise autolog transplantiertem körpereigenen Material erreicht wird.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin, ein Verfahren zur Herstellung zell- und gewebeverträglicher polymerer Substrate anzugeben, das zur Herstellung verbesserter Materialien, insbesondere reaktionslos einheilender Implantate führt.

Diese Erfindung betrifft das im Anspruch 1 angegebene Verfahren zur Herstellung gewebeverträglicher Substrate. Die Unteransprüche betreffen Ausgestaltungen dieses Verfahrens. Gemäß der Erfindung erfolgt die Herstellung von gewebe- und zellverträglichen Substraten mit bioaktiven Oberflächen durch Beschichtung mit hydrophilen Polymeren, insbesondere hydrophilen Biopolymeren und/oder hydrophilen synthetischen Polymeren, die in freier oder peptidgebundener Form auf synthetische und/oder Biopolymere (Substrate) chemisch verankert werden, die als Weich- oder Hartgewebeimplantate in der Medizin eingesetzt werden können. Mit diesen hydrophilen Polymeren beschichtete Substrate können in Form von Teil- oder Totalplastiken, Blöcken, Folien, Platten oder anderen Formteilen, Organersatzteilen (insbesondere Knorpelersatz), Kathedern, Schläuchen, Membranen oder anderen trans- bzw. epidermalen Implantaten, als Implantat für plastisch-rekonstruktive Eingriffe im Gesicht, insbesondere an Nase und Ohr, an der Brust, als Penis- oder Hodenprothese, als Knorpelersatzmaterial für die Gelenkchirurgie, Rekonstruktionen der Trachea oder anderer knorpeliger Strukturen oder in anderer Form vorliegen oder zu solchen verarbeitet werden.

Die Erfindung schlägt zur Lösung der gestellten Aufgabe ein Verfahren zur Herstellung gewebeverträglicher Implantate vor, bei dem hydrophile Polymere, insbesondere hydrophile Polysaccharide in ihrer freien oder peptidgebundenen Form, wie sie in der Matrix und an der Oberfläche des Hart- und Weichgewebes vorkommen, oder analogen Polysacchariden, ihre Derivate, oder auch synthetische Polymere, einzeln und/oder in Kombination an die Oberfläche geeigneter Werkstoffe gebunden werden. Diese Bindung wird über kovalente Immobilisierung erreicht, eine mechanische und chemische Stabilisierung der Beschichtung wird über angepaßte Vernetzung bewirkt. Die Variation der Beschichtungsdicke ermöglicht eine Anpassung an das jeweilige Implantatlager. Die Weichgewebeverträglichkeit der so gewonnenen modifizierten Polymere ist gegenüber allen bisher bekannten Polymeren deutlich verbessert.

Die so modifizierten Polymere sollen Einsatz finden in Form von Teil- oder Totalplastiken, Blöcken, Folien, Platten oder anderen Formteilen, Organersatzteilen, Kathetern, Schläuchen, Membranen oder anderen trans- bzw. epidermalen Implantaten, als Implantat für plastisch-rekonstruktive Eingriffe im Gesicht, insbesondere Nase und Ohr, an der Brust, als Penis- oder Hodenprothese, als Knorpelersatzmaterial für die Gelenkchirurgie, Rekonstruktionen der Trachea oder andere

knorpeliger Strukturen. Sie zeichnen sich dadurch aus, daß hydrophile Polymere auf der Oberfläche von geeigneten Werkstoffen verankert werden nach den bekannten Methoden der Immobilisierung von Enzymen, Membranherstellung, der Kunststoffverarbeitung und den Methoden der Polymerchemie, der Peptid-, Protein- und Zuckerchemie über kovalente Bindungen mit und ohne Spacer, mittels Einpunkt- und Mehrpunktaufhängung, Endpunktaufhängung, Mono- oder Multilayer, mit zusätzlicher Stabilisierung durch Quervernetzung und mit jeweils für Bindung und Vernetzung definierter Spacerlänge.

Unter dem Begriff "hydrophile Polymere" werden insbesondere kommerziell erhältliche (z. B. Lebensmittelchemie, Textilchemie, Pharmaindustrie, Papierindustrie) oder literaturbekannte isolierbare Polysaccharide bzw. mit Proteinketten verbundene Polysaccharide, chemisch modifizierte Polysaccharide und Proteinketten enthaltende Polysaccharide, sowie synthetische Polymere mit Hydrogelcharakter verstanden, wie z. B. Glycosaminoglycane oder Proteoglycane. Der Einsatz von mit Proteinketten versehenen Polysacchariden beschränkt sich auf körpereigene Proteoglycane. Im einzelnen handelt es sich um Substanzen:

Menschlichen und tierischen Ursprungs:
aus der Klasse der Glucosaminoglykane oder Proteoglykane, wie sie in dem Buch von J. E. Scott "Dermatan Sulphate Proteoglycans: Chemistry, Biology, Chemical Pathology", Portland Press, London 1993, und in dem Buch von H. Greiling und J. E. Scott "Keratan Sulphate Proteoglycans: Chemistry, Biology, Chemical Pathology", The Biochemical Society, London 1989, und in dem Buch von D. A. Lane et al. "Heparin and Related Polysaccharides", Plenum Press, New York 1992 beschrieben sind.

Im einzelnen handelt es sich dabei um Heparan-Sulfate (außer Heparin), Chondroitin-Sulfate, Dermatan-Sulfate, Keratan-Sulfate, Hyaluronane, Onuphinsäure.

Pflanzlichen, bakteriellen und fungiden Ursprungs:
aus der Klasse der 1-3-beta-, 1-4-beta-, beta 1-2-, 1-6-beta Glucane und deren verzweigten Abkömmlingen, wie sie in dem Buch von B. Stone und A. Clarke, "Chemistry and Biology of 1-3 beta Glucanes" im La Trobe University Press, Victoria, Australia, 1992 beschrieben sind und ihren durch chemische Reaktionen erhaltenen Derivaten, Polysaccharide, wie sie in der Lebensmittelindustrie, pharmazeutischen Industrie, Textilindustrie und Papierindustrie eingesetzt werden und in dem Buch von W. Burchard, "Polysaccharide, Eigenschaften und Nutzung, eine Einführung", Springer Berlin, Heidelberg 1985, in "Ullmanns Enzyklopädie der Technischen Chemie", VCH, Weinheim 1980, in R. L. Whistler "Industrial Gums, Polysaccharides and their Derivatives", Academic Press, London 1973 und in H. F. Mark, N. G. Gaylord, N. M. Bikales "Encyclopedia of Polymer Science", John Wiley & Sons, New York 1969 beschrieben sind.

Es handelt sich dabei um: Carrageenane, Chitin, Xylane, Dextrane, Mannane, Xyloglucane, Galactane, Xanthane, Arabinogalakturonane, Rhamnogalakturonane, Galaktomanane, Pektine, Amylopektine, Lambda, Agar-Agar, Agarose, Algin, Alginate, Ghatti-Gummi, Gummi-Arabicum, Traganthe, Karaja-Gummi, Johannisbrotkernmehl, Guas-Gummi, Tara-Gummi, Manucol, Kelgine, Pululan, Isolichenin, Nigeran Mycodextran, Elsinoe Leucospila a-Glycan, Alternan, Evernia prunastri a-Glycan, Pustulan, Islandic acid, Luteic acid, Microellobosporia Mannoglucan, Agrobacterium b-Glucane, Rhizobium b-Glucane, Acetobacter b-Glucan, Mycoplasma

b-Glucan, Escherichia coli (1-2)-b-Oligoglucoside, Curdlan, Laminarin, Paramylon, Chrysolaminarin, Cellulin, Mycolaminarin, Lichenin, Callose, Furcellaran sowie deren chemische Derivate.

5 Hydrogele synthetischen Ursprungs:

Homo- und verschiedenen Copolymere mit unterschiedlicher Taktizität, unterschiedlichem Molgewicht, unterschiedlicher Sequenzanordnung der Bausteine u. a. statischer und/oder alternierender Reihenfolge; Blockcopolymere mit unterschiedlichen Sequenzlängenverteilungen, Triblockcopolymere, Multiblockcopolymere, Sternpolymere, Ionomere, Pfropfcopolymere, Polymere mit unterschiedlichem Vernetzungs- und Verzweigungsgrad, sowie Polymere, die durch polymeranaloge Reaktionen oder andere Reaktionen modifiziert werden, die einen und/oder mehrere Bausteine aus Vinylalkohol, Acrylsäure, Acrylamid, Methacrylsäure, Vinylpyrrolidon, Hydroxyethylmethacrylat, Ethylenglykol, Vinylother, Ethylenoxid, Itaconsäure, 1,2-Propylenglycol, Neopentylglycol, b-Hydroxybutyrat Adipinsäure, Glutarsäure, Glycerin, Pentaerythrit, Sorbit, Phthalsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, a,b,g,d-Aminosäuren oder -lactamen, Isophthalsäure enthalten und mit den übrigen, bekannten Monomeren aus dem Buch von Ed. R. H. Yocum und E. B. Nyquist "Functional Monomers, Vol. I und II", Marcel Dekker, New York 1974, kombiniert werden. Die so hergestellten hydrophilen synthetischen Polymere werden nach der Verankerung auf der Oberfläche mechanisch stabilisiert durch unten aufgeführte Querbrücken.

Unter dem Begriff "synthetische Polymere und Biopolymere" sollen alle bekannten natürlichen Polymere und bisher synthetisch hergestellten Polymere verstanden werden. Die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten im folgenden aufgeführten Polymere sind nur eine kleine Auswahl von geeigneten synthetischen und Biopolymeren:

Polyolefine, Polyethylen (HDPE, LDPE, LLPE), fluoriertes Ethylen, Copolymere des Ethylens mit Buten-(1), Penten-(1), Hexen-(1), Copolymere des Ethylens und Propylens, EPR-Kautschuk oder EPT-Kautschuk (dritte Komponente mit Dienstruktur u. a. Dicyclopentadien, Ethylidennorbornen, Methylendomethylenhexahydronaphthalin, cis-cis-Cyclooctadien-1, 5, Hexadien-1, 4), Hexyn (1-Hexen-methylhexadien).

Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, Ethylen-Methacrylsäure-Copolymer, Ethylen-N-Vinylcarbazol, Ethylen-Trifluorethylen, Polypropylen, Polybuten (1), Poly-4-(Methylpenten (1)), Polyisobutylen-Copolymer, Isobutylen-Styrol-Copolymer, Butylkautschuk, Polystyrol und modifiziertes Styrol, Chlormethyliertes Styrol, sulfoniertes Styrol, Poly-(4-Aminostyrol), Styrol-Acrylnitril-Copolymer, Styrol-Acrylnitril-Butadien-Copolymer, Acrylnitril-Styrol-Acrylester-Copolymer, Styrol-Butadien-Copolymer, Styrol-Divinylbenzol-Copolymer, Polydiene in der cis-trans, in der 1-2 und in der 3-4 Konfiguration, Butadien, Isopren, gereinigter Naturkautschuk, Chloropren, Tyrol Butadien-Copolymer (SBR), Triblockpolymere, (SBS), NBR Acrylnitril-Butadien-Copolymer, Poly-(2,3-dimethylbutadien), ein Triblock-copolymer aus Polybutadien terminiert mit cycloaliphatischen sekundären Aminen, oder -benzyl-L-glutamat oder Polypeptiden, oder N-Carbobenzoxylisin, Poly-(alkenamere)-Polypentenamer, Poly-(1-hexen-methyl-hexadien), Poly-Phenylene, Poly-(p-xylylen), Polyvinylacetat, Vinylacetat-vinylstearat-Copolymer, Vinylacetat-vinylpivalat-Copolymer, Vinylacetat-Vinylchlorid-Copolymer, Polyvinylalkohol, Polyvinylformal,

Polyvinylbutyral, Polyvinylether, Poly-(N-vinylacarbazon), Poly-N-vinylpyrrolidon, Poly-(4-vinylpyridin), Poly-(2-vinylpyridiniumoxid), Poly-(2-methyl-5-vinylpyridin), Butadien-(2-methyl-5-vinylpyridin)-Copolymer, Polytetrafluorethylen, Tetrafluorethylen-hexafluorpropylen-Copolymer, Tetrafluorethylen Perfluorpropylvinylether-Copolymer, Tetrafluorethylen-ethylen-Copolymer, Tetrafluorethylen-trifluornitrosomethan-Copolymer, Tetrafluorethylen-perfluormethylvinylether-Copolymer, Tetrafluorethylen-(Perfluor-4-Cyanobutylvinylether)-Copolymer, Poly-(trifluorchlormethylen), Trifluorchlorethylen-ethylen-Copolymer, Polyvinylidenfluorid, Hexafluorisobutylenvinylidenfluorid-Copolymer, Polyvinylfluorid, Polyvinylchlorid, schlagfestes PVC durch Beimischen von ABS, MBS, NBR, chloriertem PE, EVAC oder Polyacrylaten, Weich-PVC, nachchloriertes PVC, Polyvinylchlorid-vinylacetat-Copolymer, Vinylchlorid-propylen-Copolymer, Polyvinylidenchlorid-vinylchlorid-Vinylchlorid-vinylidenchlorid-Copolymer, Vinylidenchlorid-acrylnitril-Copolymer, Polyacrylsäure, Acrylsäure-itakonsäure-Copolymer, Acrylsäure-methacrylsäure-Copolymer, Acrylsäureester-acrylnitril-Copolymer, Acrylsäureester-2-chlorethylvinylether-Copolymer, Poly-(1,1-dihydroperfluor-butylacrylat), Poly-(3-perfluormethoxy-1, 1-dihydroperfluorpropylacrylat), Polysulfon, Polyacrolein, Polyacrylamid, Acrylsäureacrylamid Copolymer, Acrylamid maleinsäure Copolymer, Acrylamid hydroxymethylmethacrylat-Copolymer, Acrylamid methylmethacrylat Copolymer, Acrylamid methylacrylat Copolymer, Acrylamid maleinsäureanhydrid Copolymer, Acrylamid methacrylsäureanhydrid Copolymer, Acrylamid anilinoacrylamid Copolymer, Acrylamid-(N-acryloyl-4-carboxymethyl-2,2'-dimethylthiazoline)-Copolymer, Polymethacrylamid, Methacrylsäure-methacrylnitril-Copolymer, Methacrylsäure-3-fluorstyrol-Copolymer, Methacrylsäure-4-fluorstyrol-Copolymer, Methacrylsäure-3-fluoranilid-Copolymer, nitrierte Copolymere von Methacrylsäure mit Methacrylsäure-3-fluoranilid oder Fluorstyrol oder, Copolymere von Methacrylsäure mit 3-4-Isothiocyanatostyrol, oder N-Vinylpyrrolidon mit Maleinsäureanhydrid, oder Polyvinylalkohol und Polyallylalkohol, Polyacrylnitril, Acrylnitril-2-vinylpyridin-Copolymer, Acrylnitril-methylsulfonat-Copolymer, Acrylnitril-N-vinylpyrrolidon-Copolymer, Hydroxylgruppenhaltiges PAN, Acrylnitril-vinylacetat-Copolymer, Acrylnitril-acrylester-Copolymer, Polyallylverbindungen, Polydiallylphthalate, Polytrisallylcyanurat, Poly-a-cyanoacrylat, Polydimethylaminoethylmethacrylat und Copolymere mit Acrylnitril, Methylmethacrylat-laurylmethacrylat-Copolymer, P-Acetaminophenylethoxymethacrylat-methylmethacrylat-Copolymer, Glycoldimethacrylat-methacrylat-Copolymer, Poly-2-hydroxyethylmethacrylat, 2-Hydroxymethylmethacrylat-methylmethacrylat-Copolymer, Glycoldimethacrylat-glycoldimethylmethacrylat-Copolymer, HEMA-Styrol-Block und Pfcopolymere, Poly-N,N'-P,P'-oxydiphenylmellitimid, Polydiethylenglycolbisallylcarbonat, aliphatische Polyether, Polyoxyethylene, Polyoxyethylene, Polyfluoral, Polychloral, Polyethylenoxyd, Polytetrahydrofuran, Polypropylenoxyd, Ethylenoxydpropylenoxyd-Copolymer, Propylenoxydallylglycidylether-Copolymer, Polyepichlorhydrin, Ethylenoxyd epichlorhydrin-Copolymer, Poly-1,2-dichlormethyl-ethylenoxyd, Poly-2,2-bis-chlormethyl-oxacylobutan, Epoxid-Harze, Bisphenol-A-diglycidylether, epoxidiertes Phenol-Formaldehyd, Kresol-Formaldehyd, Harze, Vernetzung mit Carbonsäureanhydriden, Aminen wie Diethylentriamin, Isophorondia-

mid, 4,4'-Diaminodiphenylmethan, aromatische Polyether, Polyphenylenoxide, Polyphenol, Phenoxyharze, Aliphatische Polyester, Polylactid, Polyglycolid, Poly-b-Propionsäure, Poly-b-D-hydroxybutyrat, Polypivrolacton, Poly-e-caprolacton, Polyethylenglycoladipat, Polyethylenglycolsebazat, ungesättigte Polyester aus Maleinsäureanhydrid, Phthalsäureanhydrid, Isophthalsäure, Terephthalsäure oder HET-Säure mit, Ethylenglycol, 1,2-Propylenglycol, Neopentylglycol, oxethylierte Bisphenole oder Cyclododecandiol, Vernetzung ungesättigter Polyeter-Harze oder Vinylesterharze durch Copolymerisation von ungesättigten Polyestern mit Styrol, Methacrylat, Vinylmonomere, Vinylacetat, Methylmethacrylat, Polycarbonat aus Bisphenol A sowie dessen Derivate und Polyether, Polyester, segmentierte Polycarbonate aus Bisphenol A sowie dessen Derivate und aliphatischen Polyether, sowie aliphatischen Polyester (siehe oben), Polyethylenglykolteterephthalat (PET) oberflächenmodifiziert, mit Acrylsäure gefropft oder durch partielle Hydrolyse der Oberfläche von PET, Polyethylenglykolteterephthalat, Polyethylenglykolteterephthalatadipat, Polyethylenglykolteterephthalat, segmentiert mit Polyetherblöcken und aliphatischen Polyesterblöcken und Polytetrahydrofuranblöcken, Poly-p-Hydroxybenzoesäure, Hydroxybenzoesäure-hydrochinon-Copolymer, Hydroxybenzoesäure-terephthalsäure-Copolymer, Hydroxybenzoesäure-p,p'-Diphenylether-Copolymer, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrroliden-maleinsäureanhydrid-Copolymer, Alkydharze aus Glycerin, Trimethylpropan, Pentaerythrit, Sorbit mit Phthalsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Adipinsäure und Fettsäure aus Leinöl, Ricinusöl, Sojaöl, Kokosöl, aliphatische Polysulfide -(R-Sx-) = Schwefelgrad, aromatische Polysulfide, Polythio-1,4-phenylen, aromatische Polysulfidether aus Phenol und Thiophen, Polyethersulfone, Polysulfo-1,4-phenylen, Poly-p-Phenylensulfon, Polyimine, Polyethylenimine, verzweigte Polyethylenimine, Polyalkylenamine, Polyamide, Polyhexamethylenadipamid, Polyhexamethylensebacamid, Polyhexamethylendodekandiamid, Polytridekanbrassylamid, Versamide aus pflanzlichen Ölen mit Diaminen und Triaminen, Polyamid aus w-Aminocarbonsäuren mit a,b,g,d-Aminocarbonsäuren oder Lactamen, Terephthalsäure-m-aminobenzamid-Copolymer, Terephthalsäure-m-phenylendiamin-Copolymer, Polyamidhydrazide, z. B. aus Isophthalsäure und m-Aminobenzhydrazid, Polypiperazinamide, z. B. aus Fumarsäure und Dimethylpiperazin, Polybenzimidazole aus Terephthalsäure und Tetraaminobenzol (substituiert), oder aus Diaminodiphenylether und Dichlordiphenylsulfon (substituiert und cyclisiert) oder aus m-Phenylenisophthalamid und Terephthalamid, Polyimide z. B. aus Pyromellitsäureanhydrid, Methoxy-m-phenylendiamin, Pyrone z. B. aus Pyromellitsäuremedianhydrid und Diaminobenzidin, aromatisch Polyamide, Poly-m-phenylenisophthalamid, Poly-p-benzamid, Poly-p-phenylenterephthalamid, m-Aminobenzoesäure-p-phenylendiamin-isophthalsen-Copolymer, Poly-4,4'-diphenylsulfonterephthalamid, aus Terephthalsäure und Hexamethylentetramin, Terephthalsäure und Gemischen aus 2,4,4-Trimethylhexamethylendiamin und 2,4,4-Trimethylhexamethylendiamin, aus Terephthalsäure, Diaminomethylenborboren und e-Caprolactam, aus Isophthalsäure und Laurinlactam, aus Isophthalsäure und Di-4-(cyclohexylamino-3-methyl)-methan, aus 1,12-Decandisäure und 4,4'-Diaminodicyclohexylmethan, aromatische Polyamide mit Heterocyclen aus Dicarbonsäuredichlorid, Terephthalsäure und Isophthalsäure, diaminhaltige Heterocyclen,

mit Oxidiazol-, Triazol-, Chinazol- und Bezimidazol-Strukturen, 3-(p-Aminophenyl)-7-amino-2,4-(1H, 3H)-chinazolindion und Isophthalsäure, Polyaminosäuren, Polymethyl-L-glutamat, Poly-L-glutaminsäure u. a. Copolypeptide, z. B. Glutaminsäure und Leucin, Glutaminsäure und Phenylalanin, Glutaminsäure und Valin, Glutaminsäure und Alanin, Lysin und Leucin, p-Nitro-D,L-phenylalanin und Leucin u. a., Polyharnstoffe aus Diisocyanaten mit Diaminen und Harnstoffen, Polyurethane aus aliphatischen und aromatischen Diisocyanaten und bifunktionellen und trifunktionellen hydroxylhaltigen aliphatischen Polyestern (siehe oben) und aliphatischen Polyethern (siehe oben) und gegebenenfalls Modifizierungen mit bifunktionellen aminogruppenhaltigen, hydroxylgruppenhaltigen und carboxylhaltigen Substanzen, z. B. Hexamethyldiisocyanat, Diphenylmethandiisocyanat, Tolyldiisocyanat, 2,4- und 2,6-Tolidindiisocyanat, Xylyldiisocyanat, Glycerin, Ethylenglycol, Diethylenglycol, Pentaerithrit, 3-Dimethylamin-1,2-propandiol und Kohlenhydrate, aliphatische und aromatische Dicarbonsäuren und deren Derivate, o,p,m-Phenylendiamin, Benzidin, Methylen-bis-o-chloroanilin, p,p'-Diaminodiphenylmethan, 1,2-Diaminopropan, Ethylendiamin, Aminoharze aus Harnstoff und cyclischen Harnstoffen, Melamin, Thioharnstoff, Guanidin, Urethan, Cyanamid, Säureamide und Formaldehyd, sowie höhere Aldehyde und Ketone, Silikone, Polydialkylsiloxan, Diarylsiloxan und Alkyl-arylsiloxan wie Dimethyl-, Diethyl-, Dipropyl-, Diphenyl-, Phenylmethyloxan, Silikone mit funktionellen Gruppen, z. B. Allylgruppen, g-substituierte Fluorsilikone mit Aminogruppen und Vinylgruppen, z. B. aus Aminopropyltriethoxysiloxan, 2-Carboxylpropylmethoxysiloxan, Blockpolymer mit Dimethylsiloxaneinheiten und Polystyrol- oder Polycarbonatblöcken, Dreiblockcopolymere aus Styrol, Butylacrylat mit a,w-Dihydroxy-Polydimethylsiloxan, 3,3,3-Trifluorpropylmethoxysiloxan, Avocane (90% Propylenglycol und 10% Siloxan), Blockcopolymer aus Silikon und Polycarbonat, Cellulose und Cellulosederivaten, z. B. Celluloseacetat, Perfluorbutyrylethylcellulose, Perfluoracetylcellulose, Cellulosenitrat, Carboxymethylcellulose, regenerierte Cellulose, regenerierte Cellulose aus Viskose, und ähnliche Cellulosederivate, Agarose, Polysaccharide wie Carragenane, Dextrane, Mannane, Fructosane, Chitin, Pectine, Glycosaminoglycane, Stärke, Glycogen, Alginsäure, sowie alle Deoxypolysaccharide und deren Derivate, Murein, Proteine, Z, B. Albumin, Gelatine, Kollagen I–XII, Keratin, Fibrin und Fibrinogen, Casein, Plasmaproteine, Milchproteine, Strukturproteine aus tierischen und pflanzlichen Geweben, Sojaproteine, Proteine aus der Nahrungsmittelindustrie. Die erweiterte Auswahl von Polymeren ergibt sich dadurch, daß oben aufgeführte Polymere, die aus den verschiedenen Monomerbausteinen synthetisiert werden, mit weiteren bisher bekannten Monomeren copolymerisiert werden (es werden darunter die Monomeren verstanden, die in dem Buch Functional Monomers, Ed. R. H. Yocum und E. B. Nyquist, Vol. I und II: Marcel Dekker, New York 1974, aufgeführt sind). Desweiteren können die oben aufgeführten Polymeren durch Pfropfung, durch polymeranaloge Reaktionen und durch Herstellung von weiteren Blockcopolymeren und Pfropfcopolymeren partiell oder voll modifiziert werden. Außerdem können Polymermischungen, Legierungen, beschichtete Polymere und Polymere in Form verschiedener Verbundwerkstoffe hergestellt werden. Diese Polymere können oberflächenmodifiziert werden durch energiereiche Strahlung, Belichtung, Oxidation, hydro-

lytischen Anbau durch photochemische Reaktionen, durch Halogenierung, Sulfochlorierung, Chlormethylierung, durch Umsetzung mit Radikalenbildnern u. a.

Weiterhin können Polymerderivate mit bi- und polyfunktionellen Verbrückungsreagenzien hergestellt werden, wie sie zur Herstellung von reaktionsfähigen Polymeren nach den Methoden der Peptid-, Protein-, Polysaccharid- und Polymerchemie bekannt sind. Im folgenden ist eine Auswahl der zur Derivatisierung von Polymeren verwendbaren funktionellen Gruppen oder Vernetzungsmoleküle gegeben:

Phosgen, Formaldehyd, Glyoxal, Acrolein, Glutardialdehyd, Azide, aktivierte Ester, Anhydride, Säurechloride, Ester, gemischte Anhydride, Bromcyan, Difluordinitrobenzol, Thioisocyanat, Epoxid, Imid, Isocyanate, Urethiongruppen, Diisocyanate, Triisocyanate, Maleinimid, Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Bis-(trimethylsilylschwefeldiimid), Peroxide, Vinylketongruppen, aromatische Diazoverbindungen, Vinylsulfon, Trichlortriazin, Monochlortriazin, Dichlortriazin, Bromacrylamid, Difluorchlorpyrimidin, Trifluorpyrimidin, Dichlorchinoxalin, Chloracetylaminogruppen, Chloracetylharnstoff, b-Halogenpropionamid, a,b-Dihalogenpropionamid, b-quarternäres Ammoniumpropionamid, b-Sulfatopropionamid, b-Sulfonylpropionamid, substituierte Alkan-Dicarboxamide, substituierte Alkan-Monocarboxylete, substituierte Cycloalkan-Carboxamide, Alken-Monocarboxamide, Arylamide, Crotonamide, substituierte Acrylamide, Mono-, Di- und Trihalogen-Arylamide, substituierte Crotonamide, Alken-dicarboxamide, cyclische Halogenmaleinimide, Alkin Carboxamide, substituierte aliphatische Ketone, Amide von substituierten aliphatischen Sulfonsäuren, substituierte Methansulfonamide, substituierte Ethansulfonamide, b-Thioisulfatoethylsulfonamide, quarternäres Ammoniummethansulfonamid, Vinylsulfonamid, b-Chlorvinylsulfonamid, Ester von reaktiven aliphatischen Sulfonsäuren, b-substituierte Ethylsulfonsäure, b-Thioisulfatoethylsulfone, b-Halogenvinylsulfone, b-substituierte Ethylaminoderivate, b-Sulfatoethylamin, b-Halogenethylpyrazolon, N-(b-Halogenethyl)-amide, N-(b-Sulfatoethyl)-amide, b-substituierte Ethylammonium Verbindungen, b-substituierte Ethylamide von Sulfonsäure N, b-Halogenethylsulfonamide, b,g-Dihalogenpropionylamide von Sulfonsäuren, b-Sulfatoethylamide von Sulfonsäuren, Ethenimin und Etheniminverbindungen, Allylgruppen, Propargylgruppen, Diallylphthalat, Triallylcyanurat, Benzylderivate, 2-substituierte Thiazolcarbonsäuren, Chlorsulfonylpyridin, 4-substituiertes 3,5-dicyano-2,6-dichlorpyridin, 2,6-bis-(methylsulfonyl)-pyridin-4-carbonylchlorid, Chlorpyridazin, Dichlorpyridazon, 1-Alkyl-4,5-dichlor-6-pyridazon, Chlor- und Brompyrimidin, 3-(2',4',5'-trichlorpyrimidyl-(6')amino)-anilin, 4,5,6-Trichlorpyrimidin-2-carbonylchlorid, Trifluorpyrimidin, Trifluorchlorpyrimidin, 2-Chlortriazinyl-derivate, 2-Chlor-4-alkyl-s-(triazinyl-6-aminocarbonsäure), 2-Chlorbenzothiazolcarbonyl, 6-Amino-2-fluorbenzothiazol, 2-Methylsulfonyl-6-aminobenzothiazole, 2,3-Dichlorchinoxalin-6-carbonylchlorid, 1,4-Dichlorphthalazin-6-carbonylchlorid, 3-Chloro-1,2,3-benzotriazin-1-N-oxid-7-carbonylchlorid, Fluor-2-nitro-4-azidobenzol, Sulfonsäureester, N-Sulfonylharnstoffe, Thioisulfato-S-Alkylester, N-Methylthylolharnstoff, N,N'-dimethylol-glyoxal-monourein, Terephthalaldehyd, Mesitylentialdehyd, Isothiuroniumgruppen, Triacylformal, 4-Azido-1-fluoro-2-nitrobenzol, N-(4-Azido-2-nitrophenyl)-11-aminoundecansäure.

Die oben aufgeführten synthetischen Polymere und

Biopolymere sowie die durch hergestellten Polymerderivate mit den oben aufgeführten Vernetzern bzw. funktionellen Gruppen von Vernetzern oder Verfahren zur Oberflächenmodifizierung von Polymeren können zur Verankerung von hydrophilen Polymeren erfindungsgemäß eingesetzt werden. Analog können die GAGs mit den o. g. Vernetzermolekülen bzw. den funktionellen Gruppen von Vernetzern und -den Verfahren zur Oberflächenmodifikation zur Modifizierung von GAGs oder anderen hydrophilen Polymeren für die erfindungsgemäße Verankerung an polymere eingesetzt werden. Die kovalente Verbrückung der GAGs an polymere Substrate kann entweder mit der Querbrückenlänge "0" (Selbstquervernetzung oder Vernetzung nur unter Beteiligung der funktionellen Gruppen des polymerisierenden Substrates und der GAGs) oder mit der Querbrückenlänge größer 0 unter Verwendung von hydrophilen oder hydrophoben, amphiphilen, geladenen, ungeladenen, flexiblen oder sperrigen Spacern in einer Größenordnung von 0,2–5 nm erfolgen. Es werden unterschiedlich lange Spacer mit Iso- oder Heteroketten und Längen bis zu 1000 Atomen in der Hauptkette eingesetzt.

Für den erfindungsgemäßen Einsatz der biokompatiblen Substrate in Form von Formteilen, Teil- oder Totalplastiken, Blöcken, Organersatzteilen, Organen, Kathetern, Schläuchen, Membranen oder in anderer Form werden die verwendeten oder die hergestellten Polymere nach ihren für den Verwendungszweck geeigneten physikalischen, mechanisch-technologischen und chemischen Eigenschaften ausgewählt.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der vorliegenden Erfindung. Dabei wurde so vorgegangen, daß zunächst die Gewinnung von Glycosaminoglykanen anhand ausgewählter Beispiele zwecks erfindungsgemäßer Verankerung an polymere Substrate beschrieben wurde. Danach wurde an wenigen ausgewählten Beispielen die kovalente Verankerung der verschiedenen Polysaccharide an polymere Substrate dargestellt.

Beispiel 1

Isolierung von Keratansulfatproteoglycan aus Rindercornea

Die eiskühlten Corneas werden freipräpariert von Epithel- und Endothelgeweben. Man gibt 20 h bei 4°C in 200 ml 4 M Guanidiniumchloridlösung die 0,01 M EDTA, 0,01 M Natriumacetat, 0,1 M 6-Aminohexansäure und 0,05 M Benzamidiniumchlorid enthält. Der Extrakt wird abdekantiert und das übriggebliebene Gewebe nochmals in 100 ml 4 M Guanidiniumchloridlösung, die dieselben Proteaseinhibitoren enthält für weitere 20 h bei 4°C extrahiert. Die beiden Extrakte werden vereinigt und durch Ultrafiltration auf 130 ml eingeeengt. Anschließend wird gegen 8 M Harnstoff in 0,05 M Tris-HCl-Puffer (pH 6,8) dialysiert. Das Dialysat wird auf eine DEAE-Cellulose-Säule, die mit 8 M Harnstoff in 0,05 M Tris-HCl-Puffer (pH 6,8) äquilibriert wurde, aufgetragen. Die Säule wird mit 285 ml von 8 M Harnstoff in 0,05 M Tris-HCl-Puffer gewaschen. Das gebundene Material wird mit einem linearen Gradienten aus 0–0,75 M Kochsalz in 8 M Harnstoff und 0,05 M Tris-HCl-Puffer eluiert. Anschließend wäscht man mit 300 ml 3 M Kochsalzlösung in derselben Harnstofflösung um die Proteoglykane vollständig zu eluieren. Die Fraktionen, die Proteoglykane enthalten, werden gesammelt,

aufkonzentriert auf 10 ml durch Ultrafiltration und dialysiert gegen 0,05 M Tris-HCl Puffer (pH 8,0) mit 0,05 M Natriumacetat und 0,05 M Natriumchlorid. Die dialysierte Fraktion wird bei 37°C mit 160 Einheiten Chondroitinase ABC in 10 mM EDTA, 10 mM N-Ethylmaleimid, 5 mM Phenylmethylsulfonylfluorid und 0,36 mM Pepstatin A behandelt. Nach 20 Minuten gibt man weitere 40 Einheiten von Enzym zu und setzt die Behandlung weitere 45 Minuten fort. Die Reaktion wird abgebrochen durch Zugabe von festem Guanidiniumchlorid, so daß die Lösung 4 M wird. Man dialysiert gegen 4 M Guanidiniumchlorid, 0,2 M Tris-HCl (pH 7) und gegen 8 M Harnstoff, 0,05 M Tris-HCl-Puffer (pH 6,8). Das Dialysat wird auf eine mit 8 M Harnstoff, 0,05 M Tris-HCl-Puffer eingestellte DEAE-Cellulose-Säule gegeben. Die Säule wird mit 8 M Harnstoff gespült. Das gebundene Material wird von der Säule mit einem linearen Gradienten aus 0–0,75 M Kochsalz in der Harnstofflösung eluiert. Man spült mit 3 M Kochsalzlösung in 8 M Harnstoff nach. Man konzentriert das Eluat durch Ultrafiltration auf und dialysiert gegen 1 M Kochsalzlösung in 0,05 M Tris-HCl-Puffer. Die dialysierte Fraktion wird auf eine Concanavalin-A-Sephrose-Säule, die mit 1 M Kochsalz in 0,05 M Tris-HCl äquilibriert wurde, aufgetragen. Die Säule wird mit 300 ml 1 M Kochsalz in 0,05 M Tris-HCl-Puffer gespült und das gebundene Material wird mit 300 ml einer 1 M α -Methylmannosidlösung in 1 M Kochsalz und 0,05 M Tris-HCl eluiert. Die Concanavalin-A gebundene Fraktion wird gesammelt und gegen destilliertes Wasser dialysiert und gefriergetrocknet.

Beispiel 2

Isolierung von Chondroitinsulfat aus Rindergelenkknorpel

Knorpelstücke werden in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und pulverisiert. Die Proteoglycane werden mit 4 M Guanidiniumchlorid extrahiert und durch nachfolgende assoziative und dissoziative CsCl-Dichtegradientenzentrifugation getrennt (1,59 g/ml). Die Fraktionen werden gegen destilliertes Wasser dialysiert und gefriergetrocknet. Proben von etwa 3,5 mg werden auf einer Sepharose 2B Säule (Elutionsmittel 0,5 M Natriumacetat, mit Essigsäure auf pH 7 gepuffert) getrennt. Die erhaltenen Fraktionen der Proteoglykane werden in 0,5 ml 0,1 M Natriumphosphatpuffer (pH 7,0) der 5 mM EDTA und 5 mM Cysteinhydrochlorid enthält, aufgelöst. 75 Mikrogramm Papain werden zugegeben und 4 h bei 65°C enzymatisch abgebaut. Der Papainabbau setzt einzelne Chondroitinsulfatketten mit einem kleinen Peptid am Xyloserest und Keratansulfatpeptide frei. Die Proben werden auf einer Sephadex G200-Säule (Eluent: 0,5 M Natriumacetat mit Essigsäure auf pH 7 gepuffert) getrennt.

Chondroitinsulfatproben werden gegen destilliertes Wasser dialysiert und gefriergetrocknet.

Beispiel 3

Isolierung von Dermatan-sulfat aus Rinder- und Schweinemucosa

10 kg Schweine- und Rindermucosa werden zerkleinert und zu 5 l 0,01 M Calciumchloridlösung gegeben. Man rührt, bis die Mischung vollständig homogenisiert ist, stellt den pH-Wert auf 7 ein mit Calciumhydroxid und erwärmt auf 45°C. 10 kg von Alkalase Homogenat

in 50 l Wasser werden gegeben und man hält die Mischung bei 45°C für 12 h. Man säuert mit HCl auf pH 4 an und heizt 30 min lang auf 60°C. Man filtriert über eine Filterpresse mit Celite und gibt zu der klaren Lösung 10 l Dimethyl-ethyl-cetyl-ammoniummethylsulfat. Nach 6 Stunden dekantiert man ab und zentrifugiert den Rückstand. Man gibt in 1000 l 2 M Calciumchlorid mit 100 l Ethanol. Man stellt mit Calciumhydroxid auf pH 8 ein, heizt auf 80°C für 2 h auf, man filtriert über eine Filterpresse und anschließend über eine Ultrafiltrationssäule mit cut off bei 10000. Man konzentriert auf 200 l ein, verdünnt auf 1000 l und konzentriert wieder auf 100 l ein. Diese Prozedur wird wiederholt, bis das Filtrat nicht mehr mit Ca-Salzen reagiert. Man gibt 30 l Aceton zu und fällt aus. Das Präzipitat wird gesammelt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

Beispiel 4

Photochemische Immobilisierung von Polysacchariden an Cellulosemembranen

240 mg einer Cellulosemembran wird in 4 M Natronlauge vorgequollen, mit Wasser, verschiedenen Aceton-Wasser-Mischungen und Aceton gewaschen. Die aktivierte Cellulose wird 16 h lang bei 40°C in einer Lösung von 2,34 g p-Toluolsulfonsäurechlorid und 15 ml Pyridin in 75 ml Aceton gerührt und mit Wasser und Ethanol gewaschen. Der entstandene Cellulose-p-Toluolsulfonsäureester wird in einer Lösung von 0,6 g Diaminododekan in 90 ml Dimethylformamid bei 60°C gerührt, mit Wasser und mit 0,065 M Boratpuffer gewaschen. Man rührt 16 h lang in einer Lösung von 30 mg 4-Azido-1-fluoro-2-nitrobenzol in Ethanol bei 37°C. Zur Immobilisierung eines Polysaccharides aus den oben erwähnten Klassen rührt man die modifizierte Cellulose in einer Lösung von 5 mg des entsprechenden Polysaccharides in MES-Puffer und läßt an der Luft trocknen. Man bestrahlt die beschichtete Membran mit UV-Licht bei Wellenlängen von 254 und 355 nm 10 min lang. Nicht immobilisiertes Polysaccharid wird mit 4 M Kochsalzlösung und Wasser ausgewaschen.

Beispiel 5

Photochemische Immobilisierung von Polysacchariden an mit kationischen Gruppen versehener Cellulose

240 mg einer nach obiger Vorschrift mit p-Toluolsulfonsäurechlorid veresterten Cellulose wird in 130 ml einer Lösung von 0,25 g N-Cetyl-N,N,N-trimethylammoniumbromid und 20 ml Wasser gegeben man gibt 2 ml einer 60%igen Lösung von 1-Chlor-2-hydroxy-propyl-trimethylammoniumchlorid in Wasser zu. In Portionen von 2 ml wird alle 30 min 0,5 M Natronlauge zugegeben, bis der pH-Wert bei 9–10 liegt. 2 1/2 Stunden nach Beginn der Reaktion heizt man auf 60°C auf. Nach vierstündiger Reaktion läßt man über Nacht abkühlen. Man neutralisiert mit 1 M Salzsäure und wäscht unter fließendem Wasser man setzt das erhaltene Produkt mit Diaminododekan, 4-Azido-1-fluoro-2-nitrobenzol und dem gewünschten Polysaccharid nach obigen Vorschriften um.

Beispiel 6

Photochemische Immobilisierung von Polysacchariden auf Polyvinylchlorid

6 g PVC und 10 ml einer Lösung von 2,3 g Diaminohexan in Wasser werden bei 100°C 16 h lang erhitzt. Anschließend wird mit 2 N Salzlösung und Wasser gewaschen. Wie oben beschrieben wird mit 4-Azido-1-fluoro-2-nitrobenzol umgesetzt und mit dem gewählten Polysaccharid aus einer der aufgeführten Klassen beschichtet, und mit UV-Licht von 355 nm Wellenlänge 15 min lang bestrahlt und mit Kochsalzlösung und Wasser gewaschen.

Beispiel 7

Endpunktaufhängung von Polysacchariden an Polyvinylchlorid

100 mg Polysaccharid und 5 mg Jod werden in 50 ml Methanol/Wasser (v/v) gelöst und 6 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit dem dreifachen Volumen 95%-Ethanol, welcher 1,3% (w/v) Kaliumacetat enthält, gefällt. Der Niederschlag wird in Wasser gelöst und über eine Kationentauschersäule Dowex 50 x 8 gegeben. Die wäßrige Lösung wird bei 40°C im Vakuum aufkonzentriert und gefriergetrocknet. 0,5 mg/ml Wasser des modifizierten Polysaccharides werden mit dem wie oben beschrieben dargestellten aminogruppenhaltigen PVC 24 h lang bei 40°C gerührt. Man wäscht mit Salzlösung und Wasser.

Beispiel 8

Vernetzte Polysaccharidbeschichtung auf aminogruppenhaltigen Polymeren

200 cm² eines aminogruppenhaltigen Polymers (aminiertes PVC, aminierte Cellulose aminierte Silikon) wird mit einer Lösung von 0,08 g des Polysaccharides in 100 ml Wasser 45 min lang bei RT gerührt. Anschließend rührt man 40 min lang bei 55°C in 2% Glutaraldehyd. Man spült mit 4 M Kochsalz und Wasser.

Beispiel 9

Photochemische Immobilisierung von Polysacchariden auf Silikon

Silikon wird mit 50% Ethanol 30 min lang bei Raumtemperatur gespült. Anschließend gibt man zur Reaktionslösung soviel 3-Aminopropyl-triethoxysilan, daß eine 2%ige Lösung entsteht. Es wird auf 45°C erwärmt und weiterhin 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend spült man zuerst mit Wasser und dann 2 h lang bei 45°C mit 50%igem Ethanol. Man setzt wie oben beschrieben mit 4-Azido-1-fluoro-2-nitrobenzol und dem gewünschten Polysaccharid um.

Die Beispiele 1 bis 3 beschreiben die Herstellung von Beschichtungsmaterialien zum Herstellen der Oberflächenmodifizierungen — Beschichtungen — der Substrate. Die Beispiele 4 bis 9 beschreiben die Oberflächenmodifizierung von Substraten mit den hydrophilen Materialien, wobei die gemäß Beispiel 1 bis 3 hergestellten oder weitere erfindungsgemäße hydrophile Materialien eingesetzt werden.

Beispiel 10

Einsatz eines Skinexpanders

Ein oberflächenmodifizierter Skinexpander wird an

der für die Hautgewinnung bestimmten Stelle in eine unterminierte Hauttasche eingelegt und mit Schlauchsystemen an einem implantiertem Port angeschlossen.

Als Skinexpander wird ein nach Beispiel 8 oder 9 mit einem Substrat auf Basis von Silikon mit einer hydrophilen Beschichtung auf Basis des nach Beispiel 2 gewonnenen Chondroitinsulfates oberflächenmodifiziertes Substrat eingesetzt.

Beispiel 11

Einsatz einer Ohrmuscheltotalrekonstruktionsplastik

Bei Patienten mit fehlender oder mißgebildeter Ohrmuschel wird ein oberflächenmodifiziertes Weichpolymer mit individuell angepaßter Form und angepaßtem E-Modul nach Aufdehnung der Haut mittels implantiertem Skinexpander in die so entstandene Tasche eingelegt und durch Matratzennähte und Tamponaden fixiert.

Als Ohrmuschelpersatz wird ein nach Beispiel 6, 7 oder 8 mit einem Substrat auf Basis von Weich-PVC mit einem hydrophilen, gemäß einem der Beispiele 1, 2 oder 3 gewonnenen Material oberflächenmodifiziertes Substrat eingesetzt.

Beispiel 12

Einsatz eines beschichteten Polymers als Knorpelspangenersatz in der Trachea

Zum Verschuß eines Tracheotomiedefektes wird nach Präparation des Zugangs die nekrotische Knorpelspange entfernt und durch Einnähen einer formgleichen, oberflächenmodifizierten Polymerprothese ersetzt.

Als Polymerprothese wird ein nach Beispiel 6 oder 7 mit einem Substrat auf Basis von PVC mit einem gemäß einem der Beispiele 1, 2 oder 3 hergestellten Material oberflächenmodifiziertes Substrat eingesetzt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von gewebe- und zellverträglichen Substraten zur Verwendung als Hartgewebe- oder Weichgewebeimplantat in der Medizin auf Basis von Polymeren Substraten, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche der polymeren Substrate mit hydrophilen Biopolymeren, deren Derivaten und/oder hydrophilen synthetischen Polymeren modifiziert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß hydrophiles Polymer an der Substratoberfläche covalent verankert wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymer über an der Substratoberfläche vorhandene funktionelle Gruppen verankert wird.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß für die Verankerung des hydrophilen Polymers an der Substratoberfläche funktionelle Gruppen durch Plasma-Behandlung derselben geschaffen werden.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß hydrophiles Polymer covalent über Gamma-Pfropfung gebunden mittels spezifischer bzw. unspezifischer Kopplungs- und Verankerungsmethoden der Polysaccharid-, Protein- oder Polymer-Chemie in Form mindestens einer Einpunktaufhängung und gegebenenfalls von

Mehrpunktaufhängung, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme des Spacerkonzepts mit Spacerkettenlängen von bis zu 2000 Atomen in Form von Iso- oder Heteroketten verankert wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß etwa 100 ng bis 10 mg hydrophiles Polymer pro cm² Substratoberfläche covalent verankert wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß zur mechanischen und chemischen Stabilisierung der oberflächlich immobilisierten hydrophilen Polymere zusätzlich durch Vernetzungsreagenzien zwischen 1 und 50 covalente Bindungsstellen oder Querbrücken hergestellt werden.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die auf der Oberfläche des Substrates immobilisierten hydrophilen Polymere mechanisch und chemisch mittels Vernetzungsreagenzien aus der Polysaccharidchemie, der Protein- und Polymerchemie zur Herstellung von 1 bis 50 covalenten Bindungsstellen oder Querbrücken stabilisiert werden.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die covalente Verbrückung der hydrophilen Polymere auf der Oberfläche der polymeren Substrate mit der Querbrückenlänge "0", d. h. Selbstquervernetzung oder Vernetzung nur unter Beteiligung der funktionellen Gruppen der polymeren Substrate und der hydrophilen Polymere, erfolgt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die covalente Verbrückung der hydrophilen Polymere auf der Oberfläche der polymeren Substrate mit der Querbrückenlänge größer als "0" unter Verwendung von hydrophilen oder hydrophoben, amphiphilen, geladenen oder ungeladenen Bausteinen in einer Größenordnung von 0,2 bis 5 nm und bei flexiblen Ketten in gestreckter Konformation erfolgt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß zur chemischen und mechanischen Stabilisierung des auf der Oberfläche des polymeren Substrates kovalent immobilisierten hydrophilen Polymers Verbrückungsreagenzien oder Quervernetzungsmethoden, die zur Verankerung von Farbstoffen an Polymeren oder Proteinen an Polymeren oder Biopolymeren untereinander eingesetzt werden, angewendet werden.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß Polysaccharide aus der Lebensmittelindustrie, pharmazeutischen Industrie, Textilindustrie und papierverarbeitenden Industrie bzw. literaturbeschriebene isolierbare Polysaccharide, auch solche mit gebundenem Proteincore im Falle der Verwendung körpereigener Proteoglycane, zur Oberflächenmodifizierung eingesetzt werden.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß Derivate von Polysacchariden als hydrophile Biopolymere zur Oberflächenmodifizierung verwendet werden, die mittels chemischer Methoden zur Funktionalisierung und Derivatisierung von Polysacchariden hergestellt wurden.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß literaturbekannte, zugängliche, synthetische hydrophile Polymere zur

Oberflächenmodifizierung verwendet werden, die durch Polymerisation, Polykondensation, Polyaddition, Copolymerisation, polymeranalogen Reaktion und Pffropfung hergestellt werden.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, 5 dadurch gekennzeichnet, daß die hydrophilen Biopolymere und/oder die synthetischen hydrophilen Polymere als einzelne Substanzklasse oder in Mischung eingesetzt werden.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, 10 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Dermatan sulfate, der Dermatan sulfat-Proteoglycane Decorin und Biglycan oder ihren durch Desulfatierungs-, Sulfatierungs- Deacetylierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten 15 Derivaten beschichtet wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, 20 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Chondroitin sulfate, der Chondroitin sulfat-Proteoglycane oder ihren durch Desulfatierungs-, Sulfatierungs- Deacetylierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten be- 25 schichtet wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, 30 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Heparan sulfate, der Heparan sulfat-Proteoglycane Perlecan, Syndecan, Glypican, Fibroglycan und Amphiglycan (Ryudocan), oder ihren durch Desulfatierungs-, Sulfatierungs- Deacetylierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Deriva- 35 ten beschichtet wird.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 18, 40 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der cornealen und skeletalen Keratansulfate, der Keratansulfat-Proteoglycane Lumican und Fibromodulin oder ihren durch Desulfatierungs-, 45 Sulfatierungs- Deacetylierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, 50 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Hyaluronane oder ihren durch Sulfatierungs- Deacetylierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, 55 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Onuphinsäuren oder ihren durch Dephosphorylierungs, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, 60 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Carrageenane oder ihren durch Desulfatierungs-, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 22, 65 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Chitine oder ihren durch Sulfatierungs- Deacetylierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 23, 70 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Xylane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 24, 75 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Dextrane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 25, 80 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Mannane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 26, 85 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Xyloglucane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 27, 90 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Galactane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 28, 95 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Xanthane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 29, 100 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Arabinogalakturonane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 30, 105 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Rhamnogalakturonane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

32. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 31, 110 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Galaktomannane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

33. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 32, 115 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Pektine oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 33, 120 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Amylopektine oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 34, 125 dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des

Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Lambda oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

36. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse Agar-Agar oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

37. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Agarose oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

38. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Algine oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

39. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 38, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Alginat oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

40. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 39, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Ghatti-Gummi oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

41. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse des Gummi arabicum oder seinen durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

42. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 41, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse des Gummi Tragacanth oder seinen durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

43. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 42, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse des Gummi Karaja oder seinen durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

44. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 43, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse des Johannisbrotkernmehles oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

45. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 44, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse des Guas-Gummis oder seinen durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

46. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 45, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse des Tara-Gummis oder seinen durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

47. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 46, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse des Manucoles oder seinen durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

48. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 47, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Kelgine oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

49. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 48, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Pululane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

50. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 49, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Isolichenine oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

51. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 50, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Mycodextrane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

52. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 51, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Elsinoe leucospila a Glycane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

53. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 52, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Alternane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

54. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 53, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Evernia prunastri a-Glycane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

55. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 54, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Pustulane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

56. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 55, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Islandsäure oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

57. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 56, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Luteinsäure oder ihren durch Esterspaltungs-, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

58. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 57, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Luteinsäure oder ihren durch Esterspaltungs-, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 5
59. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 58, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Microlobosporia Mannoglucane oder ihren durch, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 10
60. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 59, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Agrobacterium b-Glucane oder ihren durch Esterspaltungs-, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 15
61. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 60, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Rhizobium b-Glucane oder ihren durch Esterspaltungs-, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 20
62. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 61, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Acetobacter b-Glucane oder ihren durch Deacylierungs-, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 25
63. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 62, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Mycoplasma b-Glucane oder ihren durch Deacylierungs-, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 30
64. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 63, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Mycoplasma b-Glucane oder ihren durch Deacylierungs-, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 35
65. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 64, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Escherischia coli (1,2)-b-Oligoglycoside oder ihren durch Dephosphorylierungs-, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 40
66. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 65, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Curdlane oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 45
67. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 66, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Laminarine oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 50
68. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 67, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Mannylone oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 55
69. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 68, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Chrysolaminarine oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 60
70. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 69, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Celluline oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 65
71. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 70, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Mycolaminarine oder ihren durch Dephosphatierungs-, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 70
72. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 71, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Lichenine oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 75
73. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 72, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Callosen oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 80
74. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 73, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Furcellarane oder ihren durch Desulfatierungs-, Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird. 85
75. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 74, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Vinylalkohol als Baustein enthalten, beschichtet wird. 90
76. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 75, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Acrylsäure als Baustein enthalten, beschichtet wird. 95
77. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 76, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Acrylamid als Baustein enthalten, beschichtet wird. 100
78. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 77, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Methacrylsäure als Baustein enthalten, beschichtet wird. 105
79. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 78, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Vinylpyrrolidon als Baustein enthalten, beschichtet wird. 110
80. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 79, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Vinylpyrrolidon als Baustein enthalten, beschichtet wird. 115

ren, die Hydroxyethylacrylat als Baustein enthalten, beschichtet wird.

81. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 80, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Ethylenglycol als Baustein enthalten, beschichtet wird. 5

82. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 81, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Vinylether als Baustein enthalten, beschichtet wird. 10

83. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 82, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Ethylenoxid als Baustein enthalten, beschichtet wird. 15

84. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 83, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Itaconsäure als Baustein enthalten, beschichtet wird. 20

85. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 84, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die 1,2-Propylenglycol als Baustein enthalten, beschichtet wird. 25

86. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 85, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Neopentylglycol als Baustein enthalten, beschichtet wird. 30

87. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 86, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die β -Hydroxybutyrat-Adipinsäure als Baustein enthalten, beschichtet wird. 35

88. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 87, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Glutarsäure als Baustein enthalten, beschichtet wird. 40

89. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 88, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Glycerin als Baustein enthalten, beschichtet wird. 45

90. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 89, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Pentaerythrit als Baustein enthalten, beschichtet wird. 50

91. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 90, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Sorbit als Baustein enthalten, beschichtet wird. 55

92. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 91, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Phthalsäure als Baustein enthalten, beschichtet wird. 60

93. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 92, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Phthalsäure als Baustein enthalten, beschichtet wird. 65

94. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 93,

dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Bernsteinsäure als Baustein enthalten, beschichtet wird.

95. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 94, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Maleinsäure als Baustein enthalten, beschichtet wird.

96. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 95, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Fumarsäure als Baustein enthalten, beschichtet wird.

97. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 96, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die a,b,g,d-Aminosäuren oder Lactame als Baustein enthalten, beschichtet wird.

98. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 97, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit synthetischen hydrophile Polymeren, die Isophthalsäure als Baustein enthalten, beschichtet wird.

99. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 98, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des Substrates mit hydrophilen Polymeren aus der Klasse der Cellulosen oder ihren durch Sulfatierungs- oder Acylierungsreaktionen hergestellten Derivaten beschichtet wird.

100. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 99, dadurch gekennzeichnet, daß Polymere beschichtet werden, die als Formteile für den Ersatz von Trachealknorpel, Gelenknorpel oder Zwischengelenkscheiben eingesetzt werden.

101. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß Polymere beschichtet werden, die als Formteile für die plastische Brustrekonstruktion eingesetzt werden.

102. Gewebe- oder zellverträgliches Substrat zur Verwendung als Hartgewebe- oder Weichgewebeimplantat in der Medizin auf Basis von polymeren Substraten, gekennzeichnet durch eine mit hydrophilen Biopolymeren, deren Derivaten und/oder hydrophilen synthetischen Polymeren modifizierte Oberfläche.